

전립선비대증 환자에서 α -차단제 및 Finasteride 병용치료에 따른 PSA의 변화 양상: 3년간 추적관찰 결과

The Changing Pattern of Serum Prostate Specific Antigen in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia after Combined Treatment with Finasteride and α -blockers: the 3 Year Follow-up Data

Byung Hyun Soh, Jae Seok Lee, Byung Ha Chung

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Some recent studies have demonstrated that finasteride, a well-known 5 α -reductase inhibitor, can decrease prostate specific antigen (PSA) by approximately 50% during the first 1 year of treatment. We investigated how long-term treatment with finasteride and α -blockers impacts on the serum PSA level of men whose final diagnosis was benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and Methods: In a retrospective trial, we evaluated a total of 293 men with lower urinary tract symptoms (LUTS) that were suggestive of BPH. These men were divided into two treatment groups: group A was treated with α -blockers and group C was treated with a combination of finasteride and α -blocker. Comparisons of the two groups were performed by using independent t-tests. The changes in the PSA concentrations from baseline to the time of the final measurements were determined by repeated measures of ANOVA.

Results: There was no significant difference in the baseline PSA between the two groups. A statistically significant reduction in the PSA levels was observed at 2 years in C group ($p < 0.05$), whereas any significant increase were not observed in group A ($p > 0.05$). In group A, the repeatedly measured PSA levels were 2.67, 2.40, 2.41 and 2.42, respectively. In C group, these were 3.22, 2.09, 1.81 and 1.71 respectively.

Conclusions: Our data showed that there was no clinically significant effect of long term treatment with α -blocker on the PSA levels. However, finasteride had significant effect on the serum PSA level during first two years of treatment. (*Korean J Urol* 2006;47:372-376)

Key Words: Prostatic hyperplasia, Adrenergic antagonist, Reductase, Prostate specific antigen

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 4 호 2006

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
비뇨의과학연구소

소병현 · 이재석 · 정병하

접수일자 : 2005년 9월 7일
채택일자 : 2006년 2월 23일

교신저자: 정병하
영동세브란스병원 비뇨기과
서울시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-720
TEL: 02-2019-3470
FAX: 02-3462-8887
E-mail: chung646@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

전립선비대증은 중년 이후 남성에서 가장 흔한 질환으로 60세 이상 남성의 경우 약 50% 이상에서 발병되는 것으로 알려져 있다.¹ 전립선비대증 환자의 20-30%는 방광출구폐색에 의한 증상으로 치료가 필요하며 과거에는 대부분 수술적요법이 주된 치료였으나 수혈, 발기부전, 요실금, 감염

등의 합병증에 대한 보고가 많고 환자들의 60%이상에서 수술을 기피하는 경향 등이 있어 최근 그 빈도가 줄고 있는 추세이다.^{2,3}

현재 전립선비대증의 약물치료에는 대표적으로 α -차단제와 5 α -환원효소억제제가 사용되고 있다. α -차단제는 전립선의 섬유근육성 기질 (stroma), 전립선 피막과 방광경부 등에 존재하는 평활근을 이완시킴으로써 효과를 나타낸다.⁴ 반면에 finasteride는 5 α -환원효소억제제로서 테스토스

테론 증가 없이 혈장과 전립선 내의 DHT 생성을 90%까지 억제함으로써 전립선 상피조직의 위축을 통해 전립선용적을 감소시킨다.⁵ 또한 finasteride는 중등도의 증상이 있거나 전립선촉지검사에서 전립선비대가 있는 환자들의 50% 이상에서 급성요폐와 전립선비대증의 수술 가능성을 줄인다.^{6,9} 또한 α -차단제 및 5 α -환원효소억제제 등의 약물은 임상적으로 안정성과 효과가 입증되었으며, 두 약제를 병용 투약한 임상결과들이 보고되고 있어 약물요법은 그 영역을 계속 확대해 나가고 있다.

전립선특이항원은 1979년에 Wang 등¹⁰이 보고한 후 전립선암의 조기진단과 치료 후 효과판정이나 추적 검사에 매우 유용한 지표로 인식되어 왔다. 그러나 전립선특이항원은 전립선암에만 특이적인 것이 아니라 전립선비대증, 전립선 경색 그리고 전립선염 등의 양성 전립선 질환에서도 증가되는 경우가 많아 혈청 전립선특이항원치만으로 양성 과 악성질환을 구별하는 것은 쉽지 않다. 특히 임상적으로 전립선비대증 환자에서 α -차단제와 finasteride가 장기간 동안 사용되면서 이러한 환자에서 전립선암의 선별검사로 전립선특이항원의 해석에 대하여 논란의 여지가 있다.

Guess 등¹¹에 따르면 전립선비대증 환자를 대상으로 finasteride 5mg을 1년만 투여한 후 전립선특이항원이 약 50% 감소하였다고 하였다. 국내에서도 Cho 등¹²은 1년간 tamsulosin과 finasteride 병용치료 후 전립선특이항원치가 45% 감소하였음을 보고한 바 있다. 그러나 finasteride를 장기간 투여 시 전립선특이항원의 변화에 대해서는 알려진 바가 거의 없다.

이에 저자들은 본 연구에서 전립선비대증 환자를 대상으로 장기간 α -차단제 및 finasteride 병용치료를 하였던 경험을 바탕으로 이들 약제들에 의한 전립선특이항원의 변화에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 2월부터 2002년 6월까지 영동세브란스병원 비뇨기과에서 전립선비대증으로 진단받고, α -차단제 및 finasteride를 투약 받았던 환자는 총 1,734명이었다. 이 중 766명은 본원에서 운영하고 있는 데이터베이스 시스템인 Internet Based Multi-institute Prostate Research System (IBMPRS)에서 자료를 추출하였으며, 나머지 968명은 Order Communication System (OCS)과 의무기록을 참고로 하였다.

전체 환자 중 혈청 전립선특이항원을 1년마다 측정하고, 추적관찰기간이 3년 이상이었던 환자는 293명이었다. 이 환자들에서 국제전립선증상점수 (International Prostate Symptom Score; IPSS)는 평균 2.1회, 경직장전립선초음파는 평균

1.3회, 요속검사는 1.7회 시행하였다. 이들을 각각 투약내역에 따라 α -차단제 단독투여군 (A group) 202명과 α -차단제와 finasteride 병용치료군 (C group) 91명으로 분류하였다.

IPSS가 8점 이상, 최대요속이 15ml/sec 이하, 혈청 전립선특이항원치가 4ng/ml 이하이거나, 혈청 전립선특이항원이 4-10ng/ml이었던 경우 경직장초음파유도하 전립선생검 (6 또는 12군데)을 시행하여 전립선비대증으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 임상적으로 전립선암이 의심되거나, 경요도적 전립선절제술의 기왕력, 전립선염, 재발성 요로감염이 있는 경우, 혈청 전립선특이항원치가 10ng/ml 이상, 이전부터 α -차단제를 복용하고 있거나 다른 5 α -환원효소 억제제 등의 혈청 전립선특이항원치에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려진 다른 약물들을 투약 받았던 경우는 제외하였다. 이 연구에서 사용된 α -차단제는 doxazosin, terazosin, alfuzosin 및 tamsulosin 등이 있었으나, 각 α -차단제들이 전립선특이항원에 미치는 영향은 동일한 것으로 간주하였다.

전립선특이항원의 측정은 Roche immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 이용하였다. 전립선용적은 경직장전립선초음파 (B&K Medical Penther 2002, 2101 Palcon, B&K Medical)로 측정하여, 삼차원 측정공식 (높이 \times 넓이 \times 길이 \times $\pi/6$)에 의해 산출하였다.

통계학적인 분석은 SPSS (version 12.0)를 사용하였으며 투약 전 전립선특이항원에 영향을 미칠 수 있는 인자를 알아보기 위해 나이와 전립선 용적에 대해 선형회귀분석을 시행하였다. 두 군의 시간경과에 따른 전립선특이항원의 변화는 일반선형모형 중 반복측정 모형 (general linear model-repeated measures ANOVA)으로 분석하였으며, p값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자의 평균나이는 A군이 65.8세, C군이 67.5세였고, 약물투여 전 전립선의 평균 크기는 A군이 59.67cc, C군이 62.46cc였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 약물투

Table 1. The characteristics of the patients

	A group	C group	p-value
Age (years)	65.83 \pm 7.08	67.47 \pm 10.56	0.113
Baseline prostate volume (cc)	59.67 \pm 26.08	62.46 \pm 5.50	0.266
Baseline PSA (ng/ml)	2.67 \pm 2.95	3.22 \pm 2.71	0.009

PSA: prostate-specific antigen

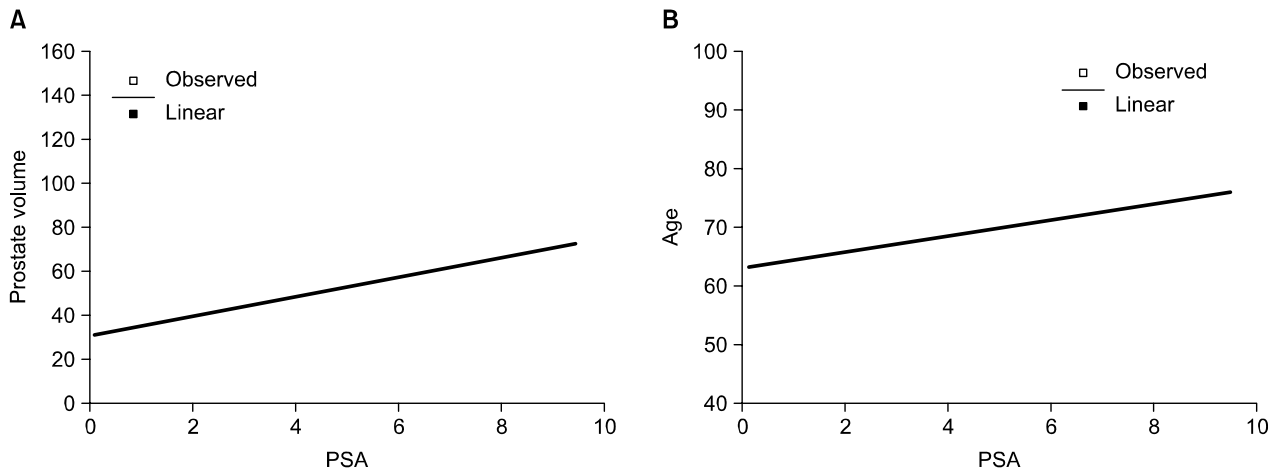


Fig. 1. The serum prostate-specific antigen pattern according to the patients' age at baseline (A) and the prostate volume (B).

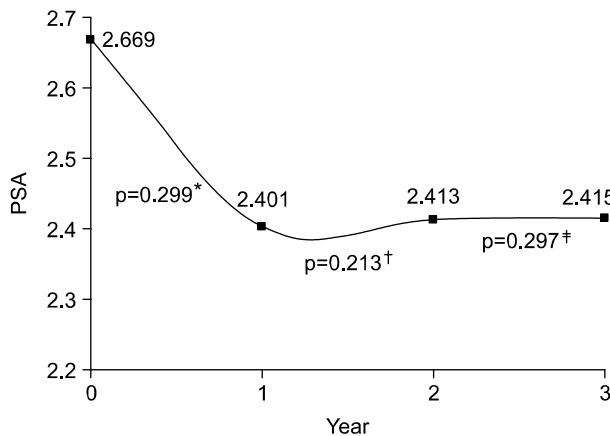


Fig. 2. Serum prostate-specific antigen pattern according to the follow-up period after α -blocker treatment (A group). *,†,‡: differences with each follow-up interval.

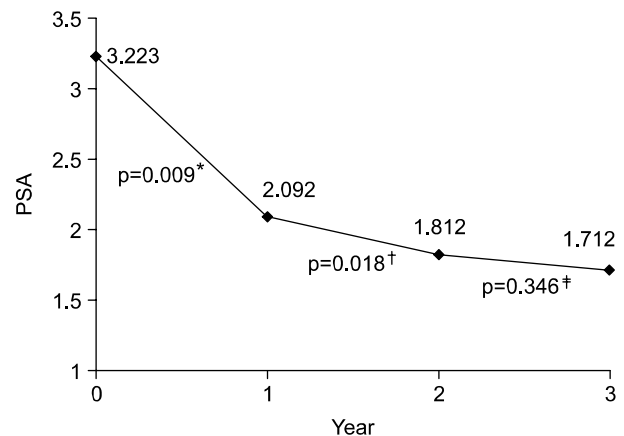


Fig. 3. Serum prostate-specific antigen pattern according to the follow-up period after combined treatment with α -blocker and finasteride (C group). *,†,‡: differences with each follow-up interval.

여 전 평균 전립선특이항원은 C군이 A군보다 높았다 (3.22 ng/ml vs. 2.67ng/ml, $p > 0.05$) (Table 1).

진단 시 전립선특이항원치는 환자의 나이 및 전립선 크기와 정비례하였다 (Fig. 1). 전립선특이항원치와 전립선 크기의 회귀식은 $\text{Prostate volume} = 4.4772 \times \text{PSA} + 30.7295$ ($r^2 = 0.218$, $p < 0.001$)였고, 전립선특이항원치와 환자 나이의 회귀식은 $\text{Age} = 1.3590 \times \text{PSA} + 63.0488$ ($r^2 = 0.128$, $p < 0.001$)이었다.

A군의 3년간 전립선특이항원은 각각 2.67, 2.40, 2.41 및 2.41로 측정되었다. 첫 1회 측정 시 투약 전보다 감소하고 2회부터는 다시 증가하였으나 모두 통계적으로 유의성은 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 2). C군은 3년간 전립선특이항원이 각각 3.22, 2.09, 1.81 및 1.71로 측정되었다. 이 군에서 전립선특이항원은 3회째 측정까지 감소하는 추세이나 첫 2회만

통계적인 유의성을 보였다 (1yr vs. 2yr, $p = 0.009$; 2yr vs. 3yr, $p = 0.018$; 3yr vs. 4yr, $p = 0.346$) (Fig. 3).

고 찰

전립선비대증은 만성적이고 진행성 질환이므로 장기적 약물요법은 지속적인 효과와 안정성을 요구한다. α -차단제는 전립선 세포의 증식에 영향이 없이 전립선 상피세포나 기질 세포에서 세포사멸을 유발하는 것이 밝혀져 α -차단제의 전립선비대증 치료에 대한 작용기전으로 전립선 세포의 사멸과 관련이 있다는 가설이 제기되었다.^{13,14} Glassman 등¹⁵은 사람에서 terazosin과 finasteride 병용요법이 terazosin 단독요법보다 전립선 기질과 상피세포의 사멸지표를 유의하게 높인다는 것을 관찰하고 병용요법이 전립선비대증 치료

를 증진시킬 수 있다는 근거를 처음으로 제시하였다.

그러나 α -차단제가 전립선특이항원에 미치는 영향에 대해서는 아직 명확하지 않다. Milam 등¹⁶과 Jones 등¹⁷은 α -차단제인 terazosin에 대한 연구에서 혈청 전립선특이항원에 의미 있는 변화를 관찰할 수 없었으나 Brown 등¹⁸은 2개월 투약 후에 전립선특이항원의 감소를 보고하였다. 저자들의 연구에서 α -차단제 투약 1년까지 전립선특이항원이 감소하였으나 그 후에 점차 증가하는 양상을 나타냈으나 통계학적인 유의성은 없었다. 이러한 결과는 Roehrborn 등¹⁹이 terazosin과 위약을 12개월간 투약한 후에 전립선특이항원의 변화를 측정하였던 결과와 일치한다. 또한 Kyprianou 등¹⁴은 doxazosin을 19개월간 투여하여 전립선 기질의 평활근이 세포고사(apoptosis)에 의해 11-13개월까지 감소하다가 14개월부터 증가하는 결과를 보고하였다. 저자들은 α -차단제를 투여한 후 첫 1년에 전립선특이항원이 감소했던 원인을 Kyprianou 등이 제시하였던 전립선의 세포고사로 생각하였다.

한편 5 α -환원효소억제제에 대한 연구는 α -차단제와 비교하여 더 활발하게 이루어졌다. 1993년 Guess 등¹¹이 처음으로 전립선비대증 환자에서 5 α -환원효소억제제인 finasteride 5mg을 투약 1년 후 전립선특이항원이 약 50% 감소하였다고 발표한 후 많은 연구들이 이와 같은 결과를 확인하였다. Brawer 등²⁰은 54주간 α -차단제와 5 α -환원효소억제제의 병용치료 후 전립선특이항원의 변화를 추적 시 60% 이상 감소가 31.4%, 40-60% 감소가 30.3%, 20-39% 감소가 16.8% 및 0-20% 감소가 12.8%였고, 오히려 전립선특이항원의 증가가 8.9%에서 관찰되었다고 보고하였다. 저자들의 연구에서 1년간 병용치료 후 전립선특이항원이 35% 정도만 감소한 원인으로 연구대상의 수가 상대적으로 적고, 5 α -환원효소억제제 사용 후 상대적으로 전립선특이항원치가 적게 감소한 환자가 많이 포함되었기 때문으로 생각한다.

Vaughan 등²¹은 finasteride를 7-8년의 장기간 투여에도 지속적인 증상호전을 유지하는 결과를 보였다. 또한 전립선특이항원치 감소는 첫 1년간의 감소율이 7년간 지속되었다. 본 연구에서 비록 추적기간이 다소 짧지만 첫 1년간의 감소율이 계속 유지됨을 알 수 있었다.

저자들의 연구에서 α -차단제 단독치료는 장기투약 시에도 전립선특이항원에 미치는 영향은 거의 없었다. 그러나 α -차단제와 5 α -환원효소억제제 병용치료는 장기간 투약할 경우 전립선특이항원에 미치는 영향은 첫 1년간 가장 크고 그 후 전립선특이항원은 소폭으로 감소하였다. 임상적으로 전립선비대증 환자에서 5 α -환원효소억제제를 투약하는 경우 전립선특이항원을 해석하는데 “multiply by 2”가 적용된다. 그러나 저자들의 결과에 따르면 5 α -환원효소억

제제를 계속 복용하여도 전립선특이항원은 약 35% 감소를 보였다. 5 α -환원효소억제제의 장기투약 시 전립선특이항원의 변화에 대한 좀 더 명확한 결과를 얻기 위해서 추가적인 연구가 필요하겠지만 지금까지의 결과로는 장기적으로 5 α -환원효소억제제를 복용하는 환자에서 “multiply by 2”를 적용하는 것은 적절하지 않을 수도 있다.

결론

저자들의 결과에 따르면 α -차단제 단독치료는 장기투약 시 전립선특이항원에 미치는 영향은 거의 없었다. 그러나 α -차단제와 5 α -환원효소억제제 병용치료는 첫 2년간 전립선특이항원이 약 35% 감소하나 그 후에는 큰 변화가 없었다. 따라서 장기적으로 5 α -환원효소억제제를 복용하는 환자에서 “multiply by 2”를 적용하는 것은 적절하지 않을 수도 있다.

REFERENCES

1. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. Lancet 2003; 361:1359-67
2. Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB, Cockett AT, Peters PC, Proctor C. Transurethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol 1989;141: 248-53
3. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141:243-7
4. Caine M. Alpha-adrenergic mechanisms in dynamics of benign prostatic hypertrophy. Urology 1988;32 (6 Suppl):16-20
5. Stoner E. The clinical effects of 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. J Urol 1992;147:1298-302
6. Souverein PC, Erkens JA, de la Rosette JJ, Leufkens HG, Herings RM. Drug treatment of benign prostatic hyperplasia and hospital admission for BPH-related surgery. Eur Urol 2003;43:528-34
7. Stoevelaar HJ, McDonnell J. Changing therapeutic regimens in benign prostatic hyperplasia. Clinical and economic considerations. Pharmacoeconomics 2001;19:131-53
8. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. N Engl J Med 1995;332: 99-109
9. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996;335:533-9

10. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17: 159-63
11. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am* 1993;20:627-36
12. Cho SH, Lee SK. The experience with combination of finasteride and tamsulosin on benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2003;44:1110-4
13. Chon JK, Borkowski A, Partin AW, Isaacs JT, Jacobs SC, Kyprianou N. Alpha1-adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;161:2002-8
14. Kyprianou N, Litvak JP, Borkowski A, Alexander R, Jacobs SC. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:1810-5
15. Glassman DT, Chon JK, Borkowski A, Jacobs SC, Kyprianou N. Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation, and transforming growth factor-beta expression in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2001;46:45-51
16. Milam D, Oesterling JE, Roehrborn CG, Auerbach S, Padley RJ. Serial prostate-specific antigen measurements in patients with clinical benign prostatic hyperplasia enrolled in a randomized, double-blinded, placebo-controlled study with terazosin. *J Urol* 1995;153(Suppl):396A
17. Jones EA, Ploch NR, Brawer MK. Serum PSA in men with symptomatic BPH treated with terazosin. *J Urol* 1994;151 (Suppl):510A
18. Brown JA, Peterson DD, Lieber MK, Oesterling JE. Terazosin and finasteride both lower the serum prostate-specific antigen (PSA) level in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* 1996;155(Suppl):424A
19. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ. Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. HYCAT Investigator Group. Hytrin Community Assessment Trial. *Urology* 1997;50:556-61
20. Brawer MK, Lin DW, Williford WO, Jones K, Lepor H. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. *Prostate* 1999;39:234-9
21. Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, Matsumoto AM, Bracken BR, Roy J, et al. Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:1040-4